



TITLE:

〔第2篇〕 SOM と他種抗結核薬との併用制菌効果並びに併用殺菌効果(オルトアミノフェノール・メタンスルホン酸ソーダ (SOM) の試験管内抗結核菌作用に関する研究)

AUTHOR(S):

田中, 健一

CITATION:

田中, 健一. 〔第2篇〕 SOM と他種抗結核薬との併用制菌効果並びに併用殺菌効果(オルトアミノフェノール・メタンスルホン酸ソーダ (SOM) の試験管内抗結核菌作用に関する研究). 京都大学結核研究所紀要 1964, 13(1): 20-34

ISSUE DATE:

1964-09

URL:

<http://hdl.handle.net/2433/51867>

RIGHT:

オルトアミノフェノール・メタンスルホン酸ソーダ (SOM)の試験管内抗結核菌作用に関する研究

〔第2篇〕 SOM と他種抗結核薬との併用制菌効果 並びに併用殺菌効果

京都大学結核研究所内科学第1（教授 内藤 益一）

副 手 田 中 健 一

（昭和39年7月31日受付）

緒 言

今日、結核化学療法剤の一般的な投与方法としては2剤乃至3剤の併用療法が主流であって、単独で使用されることはむしろ例外的である。

これは1944年 SM の発見以来今日迄、おびただしいばかりの結核化学療法剤の併用効果に関する検討が行なわれた結果、薬剤を併用させることによって、強力な相加乃至相乗作用が期待される場合のあることが明らかにされたことがその理由の一つである。

われわれの研究室においても併用療法に関する数多くの基礎的並びに臨床的研究を行なってきた、その成果はこれ迄しばしば日本結核病学会、日本化学療法学会等において発表して来た。

ことに1954年、内藤¹⁾が INH と Sulfisoxazole の併用効果について報告したことは大きい反響をよび、数多くの追試によってその有効なことが認められた。この研究の意義は Sulfisoxazole のごとく、それ自体としては強力な抗結核作用のない薬剤でも強力な抗結核薬に併用することによって、後者の抗結核作用が増強される場合のあることを明らかにした点であろう。

第1篇において著者は、SOM 単独の試験管内における抗結核菌作用についてこれを種々の角度から検討したのであるが、本篇においては SOM を他の抗結核薬と併用した場合、併用効

果がどのような形で具現するかを検討した実験成績について記載したいと思う。

さて試験管内併用効果を論議する際には併用する各薬剤の濃度がまず問題である²⁾。

著者の研究室ではこれ迄、薬剤を臨床投与量の比で組合わせて試験管内結核菌発育阻止作用を検討するという方法が多く行なわれて来た³⁾。また発育阻止最低濃度の比で薬剤を組合わせるという方法も並行して試みられて来ている⁴⁾。

しかしながら病巣における薬剤の濃度は決して単一なものとは考えられず、したがって薬剤の併用効果を試験管内で検討する際には、出来るだけ多くの併用濃度の組合わせを作り、そのような併用濃度における菌の発育状態を直截に観察するのが至当であろう。このような観点から著者は、交叉法ともよび得る実験方式を用い、種々の段階の併用濃度において SOM と他の抗結核薬との併用効果を、制菌作用と殺菌作用の2方面から検討した。

実 験 材 料

1. 培 地

10%牛血清加キルヒナー培地を使用した。

2. 菌 株

Tween-albumin 培地、および1%小川培地に継代培養した、研究室保存の H37Rv 感受性株を使用した。

3. 検 体

SOM, SM, PAS, INH, KM, CS, VM, TH, EB,

Pyrazinamide(PZA)の10検体を実験に用いた。

この中で SOM, PAS, EB, PZA は粉末を秤量後、70%エタノールで溶解滅菌し、TH は秤量後プロピレングリコールで溶解、100°C 30分蒸気滅菌して用いた。また SM, KM, VM はヴァイアルを、CS はアンプルに封入されたものを滅菌蒸留水で溶解して用い、INH は注射用 INH 溶液を使用した。

4. シリコン被覆スライド

第1篇において述べたと同様の方法により作成されたものを用いた。

実験方法

1. SOM と他種抗結核薬との併用制菌効果

前述した各検体を滅菌蒸留水で適宜希釈し、1,000γ/ml より 15.6γ/ml にいたる SOM 倍数希釈溶液、および 100γ/ml SM, 100γ/ml PAS, 10γ/ml INH, 100γ/ml KM, 1,000γ/ml CS, 1,000γ/ml VM, 100γ/ml TH, 10,000γ/ml PZA の各溶液を作成した。ついで10%牛血清加キルヒナー培地に 1,000γ/ml SOM 溶液を 100:1 の容積比で加えることにより、10γ/ml に SOM を含有する培地を準備し、この培地を10管1系列の小試験管の第1管に 3.6ml, 第2管以下に2ml ずつ分注した。次に SOM との併用効果を検討する薬液を第1管に 0.4ml 加えてよく攪拌し、その2ml を第2管へ移し、以下順次倍数希釈を行ない、第10管は SOM 以外の薬液を含まない対照培地とした。

同様に培地 1ml あたりそれぞれ 5γ, 2.5γ, 1.25γ, 0.625γ, 0.313γ, および 0.156γ の割合に SOM を含有する10%牛血清加キルヒナー培地を作成し、これらの各培地を用いて、併用効果を検討すべき各薬剤の倍数希釈列を作成した。最後に SOM をまったく含有しないキルヒナー培地を用いて併用薬剤のみの希釈列を作成した。

次に Tween-albumin 培地に約2週間培養した H 37Rv 株培養液を同培地で希釈して約 0.5mg/ml の菌液を作成し、2ml 駒込ピペットで各試験管に1滴ずつ接種、37°C に4週間培養した。

2. SOM と他種抗結核薬との併用殺菌効果

各検体を滅菌蒸留水で適宜希釈することにより、10,000γ/ml より 39.0γ/ml に至る SOM 倍数希釈溶液、および 1,000γ/ml SM, 100,000γ/ml PAS, 100γ/ml INH, 1,000γ/ml の KM, VM, CS, TH, および EB 各溶液を作成した。ついで10%牛血清加キルヒナー培地に前記の SOM 溶液を 100:1 の容積比に加えて培地 1ml あたり、100γ より 0.39γ に SOM を

含有する培地を準備し、これらの培地、並びに薬剤を含まないキルヒナー培地を用いて PAS のみ20管1系列、他は10管1系列の各薬剤倍数希釈列を作成した。これら各系列における被検薬剤の第1管濃度は INH 10γ/ml, PAS 10,000γ/ml, 他は 100γ/ml である。

次に H37Rv 株を約3週間培養した1%小川培地斜面に、石油ベンジンを約5ml 注加し、ピペットで充分攪拌して菌を分散させ、これを石油ベンジンで希釈して約1mg/ml の石油ベンジン菌液を作成し、その2ml を別に用意した小試験管に移した。この菌液にシリコン被覆スライドを瞬時浸漬させて菌を附着させた後、耳鼻科用ピンセットを用いて各希釈列の試験管に1枚ずつ投入した後、37°C に培養した。

4週間菌発育の状態を肉眼的に観察し、制菌効果を判定、ついでこれらのシリコン被覆スライドを、生理食塩水約3ml を入れた小試験管に約20分間2回投入して薬剤を除去した後、薬液を含まないキルヒナー培地に移しかえ、再び37°C 4週間培養した。4週後に集落発育の状態を肉眼的に観察して殺菌効果を判定した。

実験成績並びに考按

菌液滴下法による併用制菌効果の判定は、培養開始後2週間および4週間目にこれを行なった。4週間培養後の判定成績は培養中の薬剤不活性化に影響される場合があるので、本論文においては2週判定の実験成績のみをとりあげ、これを表2に示した。表で(−)は菌発育のまったく認められないもの、(+)はわずかに菌発育を認めたもの、(++)は中等度、(+++)は高度に発育を認めたものである。

発育阻止最低濃度(MIC)の判定は、対照の発育状態との相対的な比較によって行なった。本実験においては、2週間培養後対照がすべて(+++)に発育していたので、(+)は対照に比し著明に発育抑制されたものと思われる。したがって MIC は(+)以下を示す最小の濃度をとった。しかしながら(+)の菌発育が特に多く認められる併用例については、(−)を示す最小の濃度をも同時に取上げた。

次にシリコン被覆スライド培養法による併用殺菌効果の実験成績は表4にこれを示した。本実験においては併用制菌効果の判定も含まれるので、これを同時に示してある。

判定基準としては、集落数がほぼ100以下で算

定出来るものは大略その数を記入し、集落数が100以上で肉眼的に算定が困難であるが、集落面積の合計がスライド表面の約 $\frac{1}{3}$ 以下の場合には(+)とし、スライド上への集落発育がきわめて旺盛で間隙の透見出来ないものは(卅)，(+)と(卅)の間を(++)として判定した。

1mg/ml 石油ベンジン菌液における1スライドあたりの附着生菌単位数はおおよそ 10^6 程度であるが、菌液がこのような場合、(+)で示される発育集落数は1スライドあたり約300程度迄であり、(++)で示される発育集落数は1,000前後のことが多く、(卅)の場合には3,000以上の集落が認められている。

本来、殺菌作用とは発育増殖能力を恒久的に奪い去る作用であるが、果してその目的が達せられたかどうかを判定することは実際上きわめて困難であるため、本論文においては前述の実験条件で集落発生をみない場合を殺菌されたものと解釈した。また同様に殺菌最低濃度とは、本来1箇の集落もみない最小濃度を意味すべきであるが、本研究の目的は各薬剤単独および併用時の殺菌効果を比較することにあるので、便宜上次の判定基準によった。

前述したごとく本実験では菌附着に約1mg/ml 石油ベンジン菌液を用いているので、接種生菌単位は1スライドあたり約1,000,000程度であって、判定時に(++)未満の集落数（実際には300箇前後）を示した場合には大部分の菌が殺菌されたものと考えることが出来る。また1スライドあたりの接種生菌単位数にはかなりの動揺があるので、少数の集落発生と発生皆無との間に一線を劃することについてはかえって無理を感じるのである。そこで殺菌最低濃度（ここではMSCと略称する）の判定にあたっては、それぞれ(+)、および(++)未満の集落を示した2種の最小濃度をとってこれを考察した。以下MSCを(++)未満でとった場合を第1判定法、(+)未満でとった場合を第2判定法として記載する。

はじめに交叉法における実験成績において併用効果の存否がどのように説明されるかを示すために、薬剤Aと薬剤Bの併用例を模式的に表1に示した。（表で—は菌発育の認められないもの、+は菌発育の認められるものであるが、その程度は問わないことにしてある。）

(a)においては併用効果がなく、(b)以下では併

表 1 薬剤 A, 薬剤 B 併用効果模型

(a)						(b)						(c)						
薬剂A濃度 (γ/ml)						薬剂A濃度 (γ/ml)						薬剂A濃度 (γ/ml)						
10 5 2.5 1.25 0						10 5 2.5 1.25 0						10 5 2.5 1.25 0						
薬剂B濃度 (γ/ml)	10	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—
	5	—	+	+	+	+	5	—	(+)	(+)	+	+	5	—	(+)	(+)	(+)	+
	2.5	—	+	+	+	+	2.5	—	(+)	+	+	+	2.5	—	(+)	(+)	+	+
	1.25	—	+	+	+	+	1.25	—	+	+	+	+	1.25	—	(+)	+	+	+
	0	—	+	+	+	+	0	—	+	+	+	+	0	—	+	+	+	+

(d)						(e)						
薬剂A濃度 (γ/ml)						薬剂A濃度 (γ/ml)						
10 5 2.5 1.25 0						10 5 2.5 1.25 0						
薬剂B濃度 (γ/ml)	10	—	—	—	—	—	10	—	—	—	—	—
	5	—	(+)	+	+	+	5	—	(+)	(+)	(+)	+
	2.5	—	(+)	+	+	+	2.5	—	+	+	+	+
	1.25	—	(+)	+	+	+	1.25	—	+	+	+	+
	0	—	+	+	+	+	0	—	+	+	+	+

用効果が認められる。そして表において括弧を附した一で示された部分が大きい程、併用効果が大きいわけであって、たとえば(b)より(c)の方が併用効果が大きい。本論文ではこの括弧を附した一で示された部分を併用効果部分と呼ぶことにする。

併用効果部分の現われ方には、(b)、(c)のごとく大体二等辺三角形の形をとるものと、(d)、(e)のごとく矩形に近い形をとるものがあり、それぞれ異なった意義をもつものと考えられる。本報告においては実験誤差を考慮して、特に著明な(d)、(e)型を示した場合のみを、それらの項で指摘しておくことにした。

1. SOM と他種抗結核薬との併用制菌効果

SOM-SM (表2— a)

まず SOM-SM の併用例について観察すると、SOM, SM おのおの単独の MIC は、併用薬剤を含め系列の MIC で示され、それぞれ $5\gamma/\text{ml}$, $1.25\gamma/\text{ml}$ である。しかるに SOM の MIC は、SM を $0.625\gamma/\text{ml}$ に含有する培地では単独 MIC の $\frac{1}{8}$ である $0.625\gamma/\text{ml}$, SM を $0.313\gamma/\text{ml}$ に含む培地では単独 MIC の $\frac{1}{4}$ である $1.25\gamma/\text{ml}$ となり、また逆に SM の MIC は SOM を $2.5\sim 1.25\gamma/\text{ml}$ に含有する培地では単独 MIC の $\frac{1}{4}$ である $0.313\gamma/\text{ml}$, SOM を $0.625\gamma/\text{ml}$ に含む培地では単独 MIC の $\frac{1}{2}$ である $0.625\gamma/\text{ml}$ となり、結局適当量の SOM-SM 併用によって SOM は 8 倍迄、SM は 4 倍迄制菌力の増強が認められたことになる。併用効果部分は本併用例では 5 箇になっている。

SOM-PAS (表2— b)

SOM, PAS の単独 MIC はそれぞれ $5\gamma/\text{ml}$, $0.625\gamma/\text{ml}$ であって、併用により SOM は 16 倍迄、PAS は 8 倍迄制菌力が増強されている。この場合の併用効果部分は 7 箇で、かなりの併用効果が認められる。(+)で示される菌発育の状態が表で多いことは、PAS が結核菌の generation time を延長させる作用が強いということと、密接な関係があるものと考えられる⁶⁷⁻⁶⁹。今仮に完全発育抑制効果を認めた部分のみで判定しても併用効果部分は 6 箇であって、SOM-

SM に比し併用効果の大きいことが注目される。

SOM-INH (表2— c)

SOM, INH の単独 MIC はそれぞれ $5\gamma/\text{ml}$, $0.0625\gamma/\text{ml}$ で、併用により SOM は 16 倍迄、INH は 8 倍迄制菌力が増強されている。併用効果部分は SOM-PAS 併用時と同様 7 箇である。

SOM-KM (表2— d)

SOM と KM の間には著明な併用効果が認められる。即ち SOM, KM の単独 MIC はそれぞれ $5\gamma/\text{ml}$, $1.25\gamma/\text{ml}$ であるが、併用によって制菌力はいずれも 16 倍迄増強されている。併用効果部分も 10 箇と前 3 者に比して多いことが注目される。

SOM-CS (表2— e)

SOM, CS の単独 MIC はそれぞれ $5\gamma/\text{ml}$, $6.25\gamma/\text{ml}$ であり、併用により SOM の制菌力は 16 倍迄、CS の制菌力は 2 倍迄増強されている。この併用効果の現われ方は前述した(d)型に属しており、 $3.13\gamma/\text{ml}$ の CS 併用濃度で SOM の制菌力が著明に増強していることが注目される。併用効果部分は 5 箇である。

SOM-VM (表2— f)

併用により SOM, VM の制菌力はいずれも 8 倍迄増強されており、併用効果部分は 6 箇である。

SOM-TH (表2— g)

併用により SOM の制菌力は 16 倍迄、TH の制菌力は 8 倍迄増強され、併用効果部分は 7 箇である。本併用例も PAS の場合と同様、(+)の発育状態を示す場合が多いが、完全発育阻止濃度で判定すると併用効果部分は 6 箇となる。

SOM-EB (表2— h)

表より明らかなごとく、併用効果が示されるのは SOM $2.5\gamma/\text{ml}$ ・EB $3.13\gamma/\text{ml}$ の 1 組合わせに限られている。しかしこの場合の SOM, EB 濃度はいずれも単独 MIC の $\frac{1}{2}$ であるから、そのような効果の現われるのはむしろ当然というべきであり、拮抗作用が出現しなかったという程度に解されるべき性質のものであろう。しかしながらこのような併用例が存在することは、前述した各薬剤と SOM との間に併用効果が存在することを逆に立証するものと考えてもよい

表 2 SOM と他種抗結核薬との併用制菌効果 (その1)

(a) SOM-SM

SM(γ/ml) \ SOM(γ/ml)	10	5	2.5	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0.039	0
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
1.25	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
0.625	—	—	—	—	+	++	++	++	++	++
0.313	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++
0.156	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++

(b) SOM-PAS

PAS(γ/ml) \ SOM(γ/ml)	10	5	2.5	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0.039	0
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++
1.25	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
0.625	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
0.313	—	—	—	—	+	+	++	++	++	++
0.156	—	—	—	—	+	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	+	++	++	++	++	++

(c) SOM-INH

INH(γ/ml) \ SOM(γ/ml)	1	0.5	0.25	0.125	0.0625	0.0313	0.0156	0.0078	0.0039	0
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++
1.25	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
0.625	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
0.313	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
0.156	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++

(d) SOM-KM

KM(γ/ml) \ SOM(γ/ml)	10	5	2.5	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0.039	0
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++
1.25	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
0.625	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
0.313	—	—	—	—	+	+	++	++	++	++
0.156	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++

表 2 SOM と他種抗結核薬との併用制菌効果 (その2)

(e) SOM-CS

CS(γ/ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
SOM(γ/ml)										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
1.25	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
0.625	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
0.313	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
0.156	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++

(f) SOM-VM

VM(γ/ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
SOM(γ/ml)										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++
1.25	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
0.625	—	—	—	—	+	++	++	++	++	++
0.313	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++
0.156	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++

(g) SOM-TH

TH(γ/ml)	10	5	2.5	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0.039	0
SOM(γ/ml)										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	+	+
2.5	—	—	—	—	—	—	+	+	++	++
1.25	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
0.625	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
0.313	—	—	—	—	—	+	++	++	++	++
0.156	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++

(h) SOM-EB

EB(γ/ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
SOM(γ/ml)										
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
1.25	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
0.625	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
0.313	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
0.156	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++

表 2 SOM と他種抗結核薬との併用制菌効果 (その3)

(i) SOM-PZA

PZA(γ /ml) SOM(γ /ml)	1,000	500	250	125	62.5	31.3	15.6	7.8	3.9	0
10	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
2.5	—	—	—	—	—	—	+	+	++	++
1.25	—	—	—	+	++	+++	+++	+++	+++	+++
0.625	—	—	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0.313	—	—	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0.156	—	—	++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++
0	—	—	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++	+++

表 3 併 用 効 果 部 分 (制菌効果)

併 用 薬 剤	SM	PAS	INH	KM	CS	VM	TH	EB	PZA
併用効果部分	5	7	7	10	5	6	7	1	8

と思う。

SOM-PZA (表2-i)

併用により SOM の制菌力は4倍迄、PZA の制菌力は64倍迄増強されている。この併用効果の現われ方は前に述べた SOM-CS の併用例とは逆に(e)型に属している。また併用効果部分も8箇所と多いことが注目される。

以上を総括すると SOM はこれら抗結核薬のどれとも拮抗作用を示さず、EB を除くいずれの薬剤ともかなりの併用効果を認めている。

併用効果部分の箇所数はこれを一括して表3に示した。

これらの数値から直ちに併用効果の序列を定めることは穩当を欠くように思われるが、本実験の成績からすれば大体において、SOMはKM, PZA, PAS, INH, TH 等とかなりの併用効果があり、EB との併用にはあまり期待出来ないのではないかと思われる。

2. SOM と他種抗結核薬との併用殺菌効果

今日の結核化学療法において薬剤の殺菌作用のもつ意味が強調されねばならぬことは第1篇において述べた通りであるが、交叉法によって薬剤の併用殺菌効果を検討しようとする時、従来の遠沈、洗滌、固形培地への再接種、という

ような手順をふめば著しく操作が煩雑になる。この点本実験はシリコン被覆スライド培養法の特色を十分に活用し得たものと思う。

本実験においては当然のことながら、併用時の制菌効果の判定が含まれているが、前項の菌液滴下法という実験方法とこのシリコン被覆スライド培養法とでは個々の薬剤の制菌作用が多少相違し⁹⁾、また本実験では殺菌作用の判定に主眼をおいて作用濃度を定めたので、薬剤の稀釈列が高濃度域にあって併用制菌効果を十分に観察することの困難な場合が認められた。そこで本項では併用制菌効果についてはその傾向を略述するにとどめ、以下 SOM と個々の薬剤との併用殺菌効果について論じたいと思う。

SOM-SM (表4-a,a')

併用制菌効果は前実験同様に認められるが、0.39 γ /ml より低い SM 濃度がないため、併用効果の程度は不明である。

一方併用殺菌効果を観察すると第1判定法の場合、SOM, SM おのおの単独の MSC はそれぞれ6.25 γ /ml, 3.13 γ /mlである。しかるに SOM の MSC は SM を1.56 γ /mlに含有する培地では単独 MSC の $\frac{1}{4}$ である1.56 γ /mlとなり、SM を0.78 γ /mlに含む培地では単独 MSC の $\frac{1}{2}$ で

表 4 SOM と他種抗結核薬との併用殺菌効果 (その1)

(a) SOM-SM 制菌効果

SM(γ /ml) \ SOM(γ /ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.56	—	—	—	—	—	—	—	—	+	++
0.78	—	—	—	—	—	—	Col 20	+	++	++
0.39	—	—	—	—	—	Col 15	+	+	++	++
0	—	—	—	—	—	Col 10	+	+	++	++

(a') SOM-SM 殺菌効果

SM(γ /ml) \ SOM(γ /ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	—	—	Col 15	Col 20
3.13	—	—	—	—	—	—	Col 1	Col 1	++	++
1.56	—	—	—	—	—	Col 20	Col 30	++	++	++
0.78	—	—	—	—	Col 20	+	++	++	++	++
0.39	—	—	—	—	Col 30	+	++	++	++	++
0	—	—	—	—	Col 30	+	++	++	++	++

ある 3.13 γ /ml となり、結局 SOM の殺菌力は単独の場合に比し SM 併用によって 2 倍乃至 4 倍に増強されていることになる。また逆に SM の MSC は SOM を 3.13 γ /ml に含有する培地では単独 MSC の $\frac{1}{4}$ である 0.78 γ /ml, SOM を 1.56 γ /ml に含む培地では単独 MSC の $\frac{1}{2}$ である 1.56 γ /ml となり、結局 SM の殺菌力は単独の場合に比し、SM 併用によって 2 倍乃至 4 倍に増強されていることになる。併用効果部分は 3 箇所である。第 2 判定法の場合、SOM の単独 MSC は第 1 判定法の場合と変りないが、SM の単独 MSC は 6.25 γ /ml と判定され、併用により MSC は SOM の場合 $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{4}$ 、SM の場合 $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{8}$ となり、殺菌力がそれぞれ 4 倍、8 倍迄増強されるわけである。併用効果部分は 5 箇に

なる。

SOM-PAS (表4-b,b')

明らかに併用制菌効果が認められているが、0.39 γ /ml より低い SOM 濃度、0.04 γ /ml より低い PAS 濃度がないため、併用効果部分は正確に把握し難い。

次に併用殺菌効果について述べると、両判定法を通じ PAS の単独 MSC は 1,250 γ /ml であり、単独 MIC との間に 4,000 倍の差が生じている。このように PAS で MIC と MSC の間に非常な懸隔の認められることは、シリコン被覆スライド培養法を用いて試みられた他の実験成績においても明らかにされている^{10)~12)}。第 1 判定法の場合 SOM の単独 MSC は 6.25 γ /ml であり、併用によって SOM, PAS いずれも殺菌力が 2 倍乃至 4 倍に迄増強されている。併用

(b) SOM-PAS 制菌效果

[illegible]

(b') SOM-PAS 殺菌効果

[illegible]

表 4 SOM と他種抗結核薬との併用殺菌効果 (その3)

(c) SOM-INH 制菌効果

INH(γ /ml) SOM(γ /ml)	10	5	2.5	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0.039	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.56	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++
0.78	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++
0.39	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++
0	—	—	—	—	—	—	—	—	—	+++

(c') SOM-INH 殺菌効果

INH(γ /ml) SOM(γ /ml)	10	5	2.5	1.25	0.625	0.313	0.156	0.078	0.039	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	Col 2	Col 50	++	+++
3.13	—	—	—	—	—	Col 15	++	++	++	+++
1.56	—	—	—	—	++	++	++	++	++	+++
0.78	—	—	—	Col 20	++	++	++	++	++	+++
0.39	—	—	—	Col 30	++	++	++	++	++	+++
0	—	—	—	Col 10	++	++	++	++	++	+++

(d) SOM-KM 制菌効果

KM(γ /ml) SOM(γ /ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.56	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++
0.78	—	—	—	—	—	—	—	—	++	++
0.39	—	—	—	—	—	—	—	—	++	+++
0	—	—	—	—	—	—	—	+	++	+++

効果部分は3箇所である。また第2判定法の場合は SOM の単独 MSC が 12.5 γ /ml となり、併用によって SOM, PAS の殺菌力がいずれも8倍に迄増強されることになる。併用効果部分は

6箇所となる。

SOM-INH (表4-c,c')

表より明らかなごとく 0.039 γ /ml の INH 濃度ですでに菌発育が阻止されているため、併用

表 4 SOM と他種抗結核薬との併用殺菌効果 (その4)

(d') SOM-KM 殺菌効果

KM(γ/ml) SOM(γ/ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	—	—	Col 5	Col 10
3.13	—	—	—	—	—	—	Col 8	Col 4	Col 10	+
1.56	—	—	—	—	—	—	Col 5	+	+	++
0.78	—	—	—	—	—	—	+	++	++	++
0.39	—	—	—	—	Col 3	+	++	++	++	++
0	—	—	—	—	Col 5	+	++	++	++	++

(e) SOM-CS 制菌効果

CS(γ/ml) SOM(γ/ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.56	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++
0.78	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
0.39	—	—	—	—	Col 6	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	Col 2	++	++	++	++	++

(e') SOM-CS 殺菌効果

CS(γ/ml) SOM(γ/ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	Col 1	—	—	—	—	—
12.5	—	—	Col 3	—	Col 3	Col 13	Col 10	Col 10	Col 20	Col 30
6.25	Col 6	Col 10	Col 5	Col 40	+	+	+	Col 40	+	+
3.13	Col 10	Col 20	Col 10	Col 20	+	+	++	++	++	++
1.56	Col 15	Col 10	—	Col 20	+	++	++	++	++	++
0.78	Col 10	Col 4	Col 20	Col 20	++	++	++	++	++	++
0.39	Col 15	Col 5	Col 10	Col 30	++	++	++	++	++	++
0	Col 6	Col 10	Col 3	Col 30	++	++	++	++	++	++

制菌効果は不明である。

単独 MSC は両判定法を通じ SOM 12.5γ/ml, INH 1.25γ/ml であり, 併用により SOM の MSC は $\frac{1}{2} \sim \frac{1}{4}$, INH の MSC は $\frac{1}{4} \sim \frac{1}{16}$ となってい

る。即ち SOM の殺菌力は4倍迄, INH の殺菌力は16倍に迄増強されるわけである。併用効果の現われ方は(e)型に属し, 併用効果部分6箇の顕著な併用殺菌効果が認められる。また INHが

表 4 SOM と他種抗結核薬との併用殺菌効果 (その5)

(f) SOM-VM 制菌効果

VM(γ /ml) SOM(γ /ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.56	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++
0.78	—	—	—	—	Col 10	+	++	++	++	++
0.39	—	—	—	—	Col 50	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	Col 50	++	++	++	++	++

(f') SOM-VM 殺菌効果

VM(γ /ml) SOM(γ /ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	Col 15	—	—	Col 10	—
6.25	Col 1	—	—	—	++	++	Col 10	++	++	++
3.13	Col 6	Col 3	Col 30	Col 6	++	++	++	++	++	++
1.56	Col 50	Col 20	++	++	++	++	++	++	++	++
0.78	Col 50	+	++	++	++	++	++	++	++	++
0.39	Col 50	+	++	++	++	++	++	++	++	++
0	Col 10	+	++	++	++	++	++	++	++	++

(g) SOM-TH 制菌効果

TH(γ /ml) SOM(γ /ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.56	—	—	—	—	—	—	—	—	—	++
0.78	—	—	—	—	—	—	—	+	++	++
0.39	—	—	—	—	—	—	Col 15	++	++	++
0	—	—	—	—	—	—	—	++	++	++

それ単独でも 1.25 γ /ml の濃度ですでに殺菌効果をあげ得ることは、この薬剤が PAS と相違して殺菌作用の面でもきわめて優秀な抗結核薬であることを示している。このことはすでに池

田¹¹⁾の報告においても強調されている。

SOM-KM (表4-d, d')

0.39 γ /ml より低い KM 濃度がないため、表から併用制菌効果の程度を知ることが困難であ

表 4 SOM と他種抗結核薬との併用殺菌効果 (その6)

(g') SOM-TH 殺菌効果

TH(γ /ml) SOM(γ /ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	Col 5	—	Col 10	Col 5
3.13	—	—	—	—	—	—	Col 15	++	++	++
1.56	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
0.78	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
0.39	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++
0	—	—	—	—	—	—	++	++	++	++

(h) SOM-EB 制菌効果

EB(γ /ml) SOM(γ /ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
3.13	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
1.56	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
0.78	—	—	—	—	—	++	++	++	++	++
0.39	—	—	—	—	Col 10	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	Col 15	++	++	++	++	++

(h') SOM-EB 殺菌効果

EB(γ /ml) SOM(γ /ml)	100	50	25	12.5	6.25	3.13	1.56	0.78	0.39	0
100	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
50	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
25	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
12.5	—	—	—	—	—	—	—	—	—	—
6.25	—	—	—	—	Col 30	Col 15	—	++	++	++
3.13	—	—	Col 10	Col 5	++	++	++	++	++	++
1.56	—	—	—	Col 20	++	++	++	++	++	++
0.78	—	—	Col 4	Col 15	++	++	++	++	++	++
0.39	—	—	—	Col 4	++	++	++	++	++	++
0	—	—	—	—	++	++	++	++	++	++

る。

単独 MSC は SOM, KM いずれも第1判定法の場合 3.13 γ /ml, 第2判定法の場合 6.25 γ /ml である。しかしながら KM の MSC は第1判

定法で SOM 1.56 γ /ml を併用した場合, また第2判定法で SOM 3.13 γ /ml を併用した場合にも 0.39 γ /ml 以下となって, SOM 併用時の KM の MSC を正しく知ることが出来なかった。

したがって併用効果部分の正確な箇数は把握し難いが、第1判定法では4箇またはそれ以上、第2判定法の場合は7箇またはそれ以上存在することになる。

SOM-CS (表4-e,e')

併用制菌効果は認められるが、その程度はそれ程顕著でない。

また併用殺菌効果は第1判定法の場合、SOM, CSの単独MSCがそれぞれ6.25 γ /ml, 12.5 γ /mlであって、併用により殺菌力はいずれも4倍に増強されている。併用効果部分は3箇である。また第2判定法の場合は表より明らかなごとく、併用効果がまったく認められない。一方SOM-CS併用時の特徴として、単独MSCの8倍である100 γ /mlのCS濃度においても、なお少数の集落が認められているが、CSの殺菌作用が高濃度にいたっても完全なものでないことを示すものとして興味深い。

SOM-VM (表4-f,f')

併用制菌効果はそれ程著明でない。

併用殺菌効果を観察すると、第1判定法の場合、SOM, VMの単独MSCはそれぞれ12.5 γ /ml, 50 γ /mlであり、併用により殺菌力はいずれも4倍に増強されている。併用効果部分は4箇である。また第2判定法の場合はVMの単独MSCが100 γ /mlとなり、併用効果部分は7箇である。

SOM-TH (表4-g, g')

併用制菌効果は認められるが、その程度は表から明らかに出来ない。

単独MSCは両判定法を通じ、SOM, THそれぞれ6.25 γ /ml, 3.13 γ /mlであって、TH単独の殺菌作用がかなり強力であることが注目される。しかしながら併用効果部分はわずか1箇に過ぎず、したがって殺菌作用の面での併用効果にはあまり大きな期待がかけられないようである。

る。

SOM-EB (表4-h,h')

表から明らかなように併用制菌効果はまったく認められない。これは前項において述べた、菌液滴下法による実験成績と同様である。

一方殺菌作用の面で両者の単独MSCは両判定法を通じいずれも12.5 γ /mlであるが、SOM 6.25 γ /mlの併用により、EBの殺菌力が8倍に増強されていることが注目される。併用効果の表現は(e)型に属しており、併用効果部分は3箇である。

以上を総括するとSOMと他の抗結核薬との併用殺菌効果において拮抗作用は認められず、いずれも併用効果を認めている。ただし併用効果の程度は個々の薬剤によって相違があり、また第1, 第2いずれの判定法によるかによっても差異がみられる。これらを一括して表5に示した。この中でSOM-KMの併用例においては前述のごとく、SOM併用時のKMのMSCが実験濃度範囲外に迄及んだので併用効果部分を正確に知ることが出来なかったが、第1, 第2判定法により、それぞれ4箇, 7箇以上である。

第1判定法, 第2判定法による実験成績の差異について述べると、INH, TH, EBにおいては併用効果部分に差がないが、SM, PAS, KM, VMでは第2判定法の方において大きく現われ、CSでは逆に第1判定法によってのみ出現していることがわかる。

以上2つの判定法を通じ、INH, KM, VM, PAS, およびSMと、SOMとの間における併用殺菌効果が注目されよう。

いうまでもなくINHは今日あらゆる意味で抗結核薬の中の王座をしめる薬剤であり、またKMはTHと並んでいわゆる二次抗結核薬の中ではもっとも強力と考えられる薬剤であるが、制菌, 殺菌両面についてこれら薬剤とSOMと

表 5 併 用 効 果 部 分 (殺菌効果)

併 用 薬 剤	SM	PAS	INH	KM	CS	VM	TH	EB
併用効果部分(第1判定法)	3	3	6	≥ 4	3	4	1	3
併用効果部分(第2判定法)	5	6	6	≥ 7	0	7	1	3

の間はかなり注目すべき併用効果を認めたことは、充分考慮に値する現象と考えてよいように思われる。

結 論

SOM と各種抗結核薬との併用効果を、菌液滴下法による制菌作用、シリコン被覆スライド培養法による殺菌作用、の2方面から検討し次の結論を得た。検討された抗結核薬は、SM, PAS, INH, KM, CS, VM, TH, EB, PZA の9種である。

1. SOM はこれら抗結核薬と制菌作用の面でも殺菌作用の面でも拮抗作用を示さず、1, 2の例外を除いていずれもかなりの併用効果を認めた。

2. 併用制菌効果の程度は、SOM と KM との併用がもっともすぐれ、PZA との併用がこれに次ぎ、PAS, INH, TH との間にもかなりの併用効果が認められた。

3. 併用殺菌効果の程度は SOM と INH, KM との併用がもっともすぐれ、この他 VM, PAS, SM との間にもかなりの併用効果が認められ

た。

欄筆に際し、御指導を賜った本学前川暢夫助教授、吉田敏郎博士、津久間俊次博士、並びに SOM を合成された京都薬科大学藤川福二郎教授、平井邦夫助教授、御協力いただいた住友化学工業株式会社関係者各位に深甚の謝意を表明する。

文 献

- 1) 内藤：第29回日本結核病学会総会，1954.
- 2) 東村：結核，36：733，1961.
- 3) 河田：京大結研紀要，7 (3)：31 (増刊第2号)，1959.
- 4) 河田：京大結研紀要，7 (3)：63 (増刊第2号)，1959.
- 5) 東：京大結研紀要，7 (3)：461 (増刊第1号)，1959.
- 6) 東村他：医学と生物学，46：186，1958.
- 7) 東村他：医学と生物学，46：233. 1958.
- 8) 東村：化学療法学会雑誌，6：165，1958.
- 9) 久世：京大結研紀要，12：97，1964.
- 10) 伊藤：京大結研紀要，7 (1)：181，1958.
- 11) 池田：京大結研紀要，12：21，1963.
- 12) 田中：未発表